

1. Mateus M.P., Cruz C.M., Alves de Matos A.C. et al. Prevalence and characterisation of uric gout disease in a rheumatology outpatient's clinic. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 328.
2. Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia. *Clin med* 2002; 80(2): 77—8.
3. Blanco F.J., Guitian R., Moreno J. et al. Effect of anti-inflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes *J Rheumatol* 1999; 26: 1366—73.
4. Mitchell J.A., Lucas R., Vojnovic I. et al. Stronger inhibition by nonsteroid anti-inflammatory drugs of cyclooxygenase-1 in endothelial cells than platelets offers an explanation for increased risk of thrombotic events. *FASEB J* 2006; 20: 2468—75.
5. Langman M.J., Weil J., Wainwright P. et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1302.
6. Pritchard G., Lyons D., Webster J. Do trandolapril and indomethacin influence renal function and renal functional reserve in hypertensive patients? *Brit J Clin Pharmacology* 1997; 44(2): 145—9.
7. Breyer M.D., Breyer R.M. Prostaglandin E receptors and the kidney. *Amer J Physiology* 2000; 279(1): 12—23.
8. Quilley J., Bell-Quilley C.P., McGiff J.C. Eicosanoids and hypertension. *Hypertension*. Ed. J. H. Laragh, B.M. Brenner. N.Y.: Raven Press, 1995; 1: 963—82.
9. Smit-van Oosten A., Boonstra A.H., Navis G. et al. Reduced cyclooxygenase involvement in renal vascular endothelial function. *Nephron Physiol* 2005; 100: 21—30.
10. Fries S., Grosser T. The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 445—51.
11. Егоров И.В., Цурко В.В. Суставной синдром в ревматологии: современная патогенетическая концепция и обоснование терапевтического применения нимесулида. *Фарматека* 2008; 8: 37—41.
12. Rainsford K.D. Nimesulide — a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1161—70.
13. Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Применение нимесила при подагрическом артрите. *Тер арх* 2003; 5: 60—4.
14. Gatica Rodriguez L.I., Patrignani P. The ever growing story of cyclooxygenase inhibition. *Lancet* 2006; 368: 1745—7.
15. Nilsson S.E., Takkinen S., Tryding N. et al. Arterial hypertension and purine metabolic disorder. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 111—24.
16. Sandler D.P., Burr F.R., Weinberg C.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 165—72.
17. Avanzini F., Palumbo G., Alli C. et al. Effects of low dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2000; 13: 611—6.
18. Johnson A.C., Nguyen T.V., Day R.O. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289—300.
19. Dahlöf B., Sever P., Poulter N.R. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895—906.
20. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии (исследование ЭТНА). *Consilium medicum* 2005; 7: 25—7.
21. Khan S. Nimesulide and adverse drug reactions: Time for a database. *J Postgrad Med* 2008; 54: 242—6.
22. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертонией, остеоартрозом и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ). *Серд недостаточность* 2005; 204—8.
23. Aw T.J., Haas S.J., Liew D. et al. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 490—96.

Перспективы применения современного противовоспалительного препарата мелоксикам (Амелотекс) в клинической практике

М.С. Елисеев

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Представлены данные об эффективности, безопасности, переносимости, основных механизмах действия, перспективах применения в клинической практике мелоксикама — современного селективного в отношении циклооксигеназы 2 нестероидного противовоспалительного препарата. Показаны преимущества инъекционной формы мелоксикама, характеризующейся быстрым и продолжительным анальгетическим действием.

PROSPECTS FOR CLINICAL APPLICATION OF THE CURRENT ANTI-INFLAMMATORY DRUG MELOXICAM (AMELOTEX)

M.S. Eliseyev

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents data on the effectiveness, safety, tolerance, major mechanisms of action, and prospects for clinically using meloxicam, a current selective nonsteroidal anti-inflammatory drug, against cyclooxygenase-2. It describes the advantages of meloxicam for injections, which begins acting promptly and shows an adequate long analgesic effect.

Лекарственные средства, обладающие анальгетическим эффектом, используются практически во всех областях медицины. Ведущую роль в лечении боли при ревматических заболеваниях играют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). По данным M.R. Griffin, их вынуждены принимать около 40% пожи-

лых людей (старше 65 лет), причем 6% — практически постоянно [1], а общая стоимость ежегодно назначаемых в Англии НПВП в последние годы составляет примерно 200 млн фунтов стерлингов [2].

По современным представлениям, основной противовоспалительный и анальгетический эффект НПВП связан с

подавлением активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), в результате чего снижается образование из арахидоновой кислоты простагландинов, обладающих провоспалительными свойствами.

Как оказалось, противовоспалительное действие НПВП определяется преимущественно нарастающим и необратимым подавлением активности изофермента ЦОГ — ЦОГ 2, тогда как побочные эффекты этих препаратов ассоциируются в основном с быстрым, независимым от времени обратимым угнетением другого изофермента — ЦОГ 1, контролирующего синтез простагландинов, обладающих цитопротективными свойствами, и тромбоксанзависимую агрегацию тромбоцитов [3–7].

В настоящее время синтезированы и используются в клинической практике десятки НПВП, различающихся как по химической структуре, так и по выраженности анальгетического и противовоспалительного действия, частоте, тяжести и спектру побочных эффектов. Естественно, что наиболее перспективным является использование селективных в отношении ЦОГ 2 препаратов, обладающих хорошим клиническим эффектом при минимальной частоте и выраженности нежелательных явлений [8]. Так, непрерывный рост продаж НПВП в последние годы происходит именно за счет увеличения использования препаратов с преимущественной ингибцией ЦОГ 2 [9].

К таким препаратам относится мелоксикам — производное эноликовой кислоты. Мелоксикам характеризуется высокой белковосвязывающей способностью (99,5%) и биодоступностью при пероральном приеме (89%) и внутримышечном введении (100%) [10, 11]. Содержание препарата в очаге воспаления достаточно велико и возрастает параллельно выраженности воспалительного процесса, достигая в синовиальной жидкости 58% его сывороточной концентрации [12]. Эффективная концентрация препарата в плазме достигается в несколько раз быстрее при применении инъекционной формы и становится максимальной уже в течение первого часа после внутримышечного введения. Причем период полужизни (20–24 ч) мелоксикама почти не отличается у пероральной и инъекционной форм, обуславливая практически одинаковую продолжительность устойчивого эффекта [13], что позволяет назначать препарат однократно в течение суток независимо от метода введения. Другие НПВП (пироксикам, теноксикам), которые также рекомендуется принимать 1 раз в сутки, в отличие от мелоксикама имеют значительно более длительный период полужизни.

Фармакокинетика мелоксикама у пожилых больных практически не изменяется, поэтому коррекция дозы не требуется [14]. Нет необходимости в коррекции дозы и схемы применения мелоксикама и у больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью и сниженной функцией печени, так как фармакокинетика препарата и риск развития побочных эффектов при клиренсе креатинина до 20–40 мл/мин и наличии печеночной недостаточности существенно не меняются [15].

Особенно хорошо эффективность и переносимость мелоксикама изучены у больных остеоартрозом (ОА) и ревматоидным артритом (РА). В середине 1990-х годов было проведено два наиболее крупных международных исследования препарата: MELISSA (Meloxicam Large-Scale International Study Safety Assessment) и SELECT (Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies). В первом исследовании участвовало около 9000 больных ОА, половина из которых в течение 28 дней принимала мелоксикам по 7,5 мг/сут, вторая половина — дик-

лофенак натрия по 100 мг/сут. При схожей клинической эффективности частота любых нежелательных эффектов у больных, принимавших мелоксикам, оказалась достоверно меньшей, прежде всего, благодаря тому, что частота неблагоприятных событий, связанных с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), у них была в 1,5 раза ниже. Больных, принимавших мелоксикам, госпитализировали в связи с серьезными гастроэнтерологическими побочными эффектами в 3,6 раза реже; у меньшего числа из них по сравнению с принимавшими диклофенак отмечалось повышение уровня печеночных ферментов и креатинина. Были вынуждены прервать лечение из-за развития неблагоприятных событий в 1,5 раза больше больных, принимавших диклофенак [16]. В исследовании SELECT (8656 больных) сравнивали эффективность и безопасность при ОА 4-недельного курса лечения мелоксикамом в дозе 7,5 мг/сут и пироксикамом в дозе 20 мг/сут. Эффективность в отношении показателей, отражающих интенсивность боли, была сопоставимой, но число побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме пироксикама составило 15%, мелоксикама — лишь 10%, а частота тяжелых гастроэнтерологических поражений при приеме пироксикама была в 2,3 раза большей [17].

Недавно опубликованы данные метаанализа 16 крупных исследований, в которых применяли мелоксикам у больных РА и ОА. Сравнительная суммарная эффективность мелоксикама, оцененная больными, не отличалась от таковой при приеме других НПВП (диклофенак, напроксен, пироксикам и набуметон) при РА и ОА, а частота развития неблагоприятных событий, связанных с применением мелоксикама, оказалась намного меньшей [18].

Сравнение эффективности мелоксикама в дозе 7,5 мг/сут и диклофенака в дозе 100 мг/сут, назначаемых в течение 14 дней при болях в нижней части спины, также продемонстрировало лучшую, по мнению пациентов, переносимость мелоксикама при схожей эффективности [19].

Имеются хорошие перспективы применения мелоксикама, особенно парентеральных его форм, при оперативных вмешательствах. Однократное применение 15 мг/сут мелоксикама *per rectum* после гистерэктомии приводило по сравнению с плацебо к снижению боли по ВАШ в покое на 46%, при движении на 29% и при кашле на 23% [20].

К сожалению, возможности безопасного применения большинства НПВП, в том числе мелоксикама, в детском возрасте пока не изучены, и список рекомендуемых детям препаратов с противовоспалительным эффектом весьма скуден. Поэтому могут представлять клинический интерес любые данные, посвященные применению НПВП у детей. N. Ruperto и соавт. сравнивали эффективность мелоксикама (суточная доза 0,125 и 0,25 мг/кг) и напроксена (суточная доза 10 мг/кг) у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Через год приема препаратов достоверное снижение активности заболевания по ACR 30 достигнуто у 77% больных, принимавших мелоксикам в низкой дозе (0,125 мг/кг), и у 76% детей, которым назначали высокую дозу (0,25 мг/кг); среди больных, получавших напроксен, этот показатель составил 74%. Авторы констатировали хорошую, полностью сопоставимую переносимость препаратов, однако частота любых неблагоприятных событий, развившихся за год наблюдения, при применении мелоксикама была меньше, чем при использовании напроксена (на 11% для низкой дозы и на 5% — для высокой) [21].

В отличие от некоторых высокоселективных НПВП риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при применении мелоксикама не возрастает. Так, есть данные, что

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

частота тромбозов при приеме мелоксикама ниже, чем при приеме плацебо, и не зависит от дозы препарата [22]. Возможно, это объясняется тем, что по ингибции секреции тромбоксана мелоксикам во много раз превосходит рофекоксиб и сопоставим с неселективными НПВП [23].

Доказана возможность безопасного назначения мелоксикама у больных с аллергическими реакциями на применявшиеся ранее НПВП. 51 больному с аллергической реакцией на другие НПВП назначали мелоксикам в дозе 15 мг/сут. При этом у 96% больных, в том числе у страдающих бронхиальной астмой, аллергических проявлений не было [24].

В последние годы широко обсуждается возможность применения НПВП у больных с онкологическими заболеваниями. В опытах *in vitro* и *in vivo* было показано, что применение мелоксикама приводит к ингибции роста клеток карциномы кишечника благодаря снижению экспрессии ЦОГ 2 и синтеза простагландина E_2 в опухолевых клетках. Так, применение высоких доз мелоксикама при интраперитонеальном введении у крыс с остеосаркомой способствовало уменьшению опухолевой массы, объема опухоли и метастазирования [25].

Представляют интерес сравнительные исследования эффективности таблетированной и инъекционной форм мелоксикама. Например, при РА обе формы препарата продемонстрировали существенное снижение боли, но внутримышечное введение мелоксикама, помимо большей скорости развития анальгезии, характеризовалось достоверно более существенным уменьшением продолжительности у-

ренней скованности и большей суммарной эффективностью [26]. Более быстрое наступление анальгетического эффекта и достижение максимального стихания боли при использовании внутримышечной формы препарата констатируются также при ОА, болях в нижней части спины [27]. По данным исследования, проведенного в Институте ревматологии РАМН, уже в течение первого часа после внутримышечной инъекции мелоксикама у больных РА и ОА достигаются выраженное снижение боли в покое и при движении, регрессирование признаков воспаления в суставах [28].

Недавно в РФ был зарегистрирован препарат Амелотекс (мелоксикам), разработанный ЗАО Фармфирма «Сотекс» и представляющий собой инъекционную форму мелоксикама. Сравнительное изучение Амелотекса и эталонного инъекционного препарата мелоксикама показало их полную биоидентичность, отсутствие различий в динамике интегральных показателей, отражающих функциональное состояние основных систем организма (исследовали гистологические изменения органов и тканей, гематологические и биохимические показатели).

Выбор препарата для лечения боли должен основываться на современных знаниях его свойств, механизма действия, показаний к применению, токсических эффектов. Появление высокоэффективных и одновременно максимально безопасных препаратов, к которым, без сомнения, относится мелоксикам, — реальная возможность существенно облегчить задачу врача при выборе оптимальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Griffin M.R. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998; 104: 23—9.
- Prescription Pricing Authority. Analgesics and NSAIDs prescribing. PACT centre pages. URL: <http://www.ppa.org.uk/news/pact-042002.htm>. Accessed 31 January 2004.
- Masferrer J.L., Seibert K., Zweifel B.S. et al. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3917—21.
- Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити, 1996; 60—72.
- Flower R. The roles of COX-1 and COX-2: implications for NSAID development. *Curr Opin Rheum* 1996; 9(suppl. 1): 9—13.
- Needleman P., Isakson P.C. The discovery and function of COX-2. *J Rheum* 1997; 24(suppl. 49): 6—8.
- Vane G.R., Bakchle Y.S., Botting R.M. Cyclooxygenase 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97—120.
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). М., 2000; 143.
- Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; 12(11).
- Tü rck D., Busch U., Heinzel G. et al. Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 270—6.
- Tü rck D., Busch U., Heinzel G. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 22—34.
- Lapicque F., Vergne P., Jouzeau J.-I. et al. Articular diffusion of meloxicam after a single oral dose: relationship to cyclo-oxygenase inhibition in synovial cells. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 369—82.
- Schmid J., Busch U., Heinzel G. et al. Local tissue tolerability of meloxicam, a new NSAID: indication for parenteral, dermal and mucosal administration. *Br J Rheumatol* 1996; 35(suppl. 1): 44—50.
- Meineke I., Tü rck D. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 32—8.
- Busch U., Heinzel G., Naarjes H. et al. Pharmacokinetics of meloxicam in patients with liver insufficiency associated with liver cirrhosis. *Rheum in Europe* 1995; 24(suppl. 3): 177(C123).
- Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 937—45.
- Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 946—51.
- Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; 12(11).
- Valat J.P., Accardo S., Reginster J.Y. et al. A comparison of the efficacy and tolerability of meloxicam and diclofenac in the treatment of patients with osteoarthritis of the lumbar spine. *Inflamm Res* 2001; 50(1): 30—4.
- Thompson J.P., Sharpe P., Kiani S. et al. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2000; 84: 151—4.
- Ruperto N., Nikishina I., Pachanov E. et al. A Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Two Doses of Meloxicam Compared With Naproxen in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthr Rheum* 2005; 52(2): 563—72.
- Degner F., Lanes S., van Ryn J. et al. Pharmacological and clinical profile of meloxicam. In: Therapeutic robes of Selective COX2 inhibitors Ed. Vane J.R. and Bating R.M. 2001; 23: 498—523.
- Del Tacca M., Colucci R., Fornai M. et al. Efficacy and Tolerability of Meloxicam, a COX-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug. *Clin Drug Invest* 2002; 22(12): 799—818.
- Prieto A., De Barrio M., Martin E. Nabumetone and Meloxicam Well Tolerated in NSAID-Intolerant Subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(4): 960—64.
- Naruse T., Nishida Y., Hosono K. et al. Meloxicam inhibits osteosarcoma growth, invasiveness and metastasis by COX-2-dependent and independent routes. *Carcinogenesis* 2006; 27(3): 584—92.
- Combe B., Velicitat P., Garzon N. et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res* 2001; 50(suppl. 1): 10—6.
- Euller-Ziegler L., Velicitat P., Bluhmki E. et al. B. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration. *Inflamm Res* 2001; 50(suppl. 1): 5—9.
- Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. *Тер арх* 2004; 76(12): 78—80.